

英文タイトル : Present situation and problems to evaluate cosmetics by percutaneous absorption of cosmetic ingredients

Abstract : The stratum corneum, uppermost layer of skin, functions as a primary barrier against the penetration of cosmetic ingredients. The amount and rate of percutaneous penetration of cosmetic ingredients are important determinants for their efficacy. When cosmetic formulations are applied on the skin surface, entrapped cosmetic ingredients are generally distributed from their formulations into the skin tissues and permeated through the skin barrier by simple diffusion. These profiles are mathematically expressed by Fick's law of diffusion. Skin permeation of lipophilic compounds is higher than that of hydrophilic compounds. Molecular weight is also an index to affect the skin permeation profiles of chemicals. Only low molecules usually less than 500 Da can be penetrated into the skin membrane. Analysis of these profiles of cosmetic ingredients is very important to develop functional cosmetics and cosmeceuticals.

Key words: percutaneous penetration, percutaneous absorption, cosmetic ingredient, efficacy, Fick's law of diffusion

1. はじめに

化粧品は、使用者（消費者）それぞれの満足感や安心感、美に対する意識、さらには使用する時・場所・状況によって、まさに多種多様なものが要求される。研究・開発側は、最先端の科学を押さえながら、かつこれら使用者の感性や社会の移り変わりにも対応して、使用者の要求にこたえられる製品を世に出していく必要がある。一方で、機能性化粧品なる用語¹⁾や cosmeceutical に関する議論の高まり²⁾と併行して、使用者（消費者）の化学物質に対する安全性確保の概念や科学的思考性が高まってきており、とくに効能を標榜する化粧品にあっては、化粧品の有用性評価に、医薬品と同様な経皮吸収性の評価を望むようになってきた。ここでは、経皮吸収からみた化粧品の有用性評価の現状と課題について考察する。

2. 化粧品の作用部位

多種多様な化粧品のなかからとくにある種の効能（作用）を期待するものをいくつかピ

ックアップし、これらの作用部位について分類分けしてみる。表 1 を参照されたい。今までは、目じり、Tゾーン、Uゾーンというように肌の特定な場所などの、適用部位については十分周知してきたが、効能を発揮する化粧品またはその有効成分が皮膚のどの解剖学的部位で作用を発揮しているかを十分議論してこなかったと思う。

表 1 に示したように、UVケア化粧品は皮膚の表面で効果を発揮するので、むしろ経皮吸収しないように設計されるべきである。また、角層の保湿を目的とする化粧品にあっては、角層がターゲット部位であるので、この部位に到達し、かつ長くとどまって効能を発揮すると考えられる。また、美白化粧品の多くが表皮の角化細胞（keratinocytes）やメラノサイト（melanocytes）中で作用を発揮するのであるから、有効成分が角層を透過して生きた表皮まで浸透していく必要があることはいうまでもない。一方、真皮にまで到達する有効成分を有するシワ改善薬やアンチエイジング化粧品にはこれからも科学的アプローチが必要な領域であると考えられる。

皮膚付属器官を作用部位とする化粧品も存在する。毛嚢、脂腺、汗腺を標的とする化粧品は周辺部に有効成分が移行しないことが必要な場合もあろう。また、毛髪や爪に適用することを目的とする化粧品がある。この場合、頭皮や爪甲周辺皮膚には化粧品やその成分が移行しないことが望ましい。

表 1

3. 有効成分の経皮吸収ルート

皮膚には毛嚢や汗腺などが開口しており、皮膚に化粧品を適用すると有効成分がこれら開口部から皮膚深部に吸収されていくと考えがちである。しかし、これら開口部の表面積は皮膚の 0.1%程度であるので、ほとんどの化粧品有効成分の皮膚浸透部位は角層実質にある。角層は表皮基底層で 1 日 1 層できてくる角化細胞の分化の果てに行き着いた角質細胞（corneocytes）から成る。角質細胞は無核で細胞膜もない、“死んだ”細胞で、角層はこの角質細胞層が 15・20 層程度積み重なってできている。角質細胞はケラチンタンパクがその多くを占め、この角質細胞の周りをセラミドなどの細胞間脂質が覆っている。角質細胞と細胞間脂質は図 1 に示したようにブロックとモルタルのようになっており、ほとんどの化学物質はこのモルタル部分、すなわち細胞間脂質を通して皮膚深部に吸収されていくと考えられている。

もちろん、角層は体内の成分を外に逃がさないための、また、体外の物質を容易に体に入れないためのバリアーとして機能している。ある程度の脂溶性をもち、分子量も 500 以下でなければ、容易に皮膚組織中には侵入していかないことも分かっている。分子量 500 が一つの目安になること（500 ダルトンルール）³⁾ は皮膚から吸収する医薬品の分子量や皮膚刺激や皮膚感作を示す化学物質の分子量から推定したものであるが、われわれの研究からも分子量 500 で急に皮膚透過量が落ちることを確認している。

一方、物質の経皮吸収に及ぼす毛嚢等の寄与については低いという以外に多くの研究は見られない。微量で効果を示す物質や毒物の作用機序を明らかにするためにもこの部分のさらなる研究が必要であると感じている。

図 1

4. 有効成分の経皮吸収と皮内濃度⁴⁾

化粧品を肌に適用後の有効成分の経皮吸収速度、 $Flux$ 、は、皮膚を均一な一層と仮定し、Fick の拡散則を利用することによって、次式のように示すことができる。

$$Flux = \frac{dQ}{dt} = \frac{KC_v D_s}{L_s} \left[1 + 2 \sum_{n=1}^{\infty} (-1)^n \exp\left(-\frac{n^2 \pi^2 D_s t}{L_s^2}\right) \right] \quad (1)$$

ここで、 Q は t 時間における単位面積当たりの有効成分の累積皮膚透過量、 K は基材から皮膚への有効成分の分配係数、 C_v は有効成分の基材中濃度、 D_s は皮膚バリアー中での有効成分の拡散係数、 L_s は皮膚バリアーの厚みである。式 (1) はある程度時間が経過すると次式のように定常状態経皮吸収速度 $Flux_{ss}$ とすることができる。

$$\begin{aligned} Flux_{ss} &= \frac{dQ}{dt} = \frac{KC_v D_s}{L_s} \\ &= PC_v \end{aligned} \quad (2)$$

すなわち、定常状態経皮吸収速度は K 、 C_v 、 D_s に比例し、 L_s に反比例する。また、透過係数 (permeability coefficient) P を用いることによって多くの化学物質の皮膚透過性を定量的に比較することができる。

一方、皮膚中に浸入した化粧品有効成分の効果は経皮吸収速度より、より直接的には皮膚中濃度に比例すると考えられる。同様に、皮膚中濃度は以下のように示すことができる。

$$\bar{C}_s = \frac{KC_v}{2} \left[1 - \frac{4}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{\exp\left(-\frac{(2n+1)^2 \pi^2 D_s t}{L_s^2}\right)}{(2n+1)^2} \right] \quad (3)$$

ここで、 \bar{C}_s は皮膚適用後 t 時間後の平均皮膚中濃度である。皮膚中濃度もまた、一定時間経過後に一定値をとる。この値は次式のような簡単な式で示される⁵⁾。

$$\bar{C}_{s,ss} = \frac{KC_v}{2} \quad (4)$$

すなわち、皮膚中濃度は適用濃度に比例し、また、基材から皮膚への有効成分の分配係数 K に比例することとなる。

我々のように多くの実験データを読み、解析していくと、数式は本当に定量的でわかりやすいものとなるが、化粧品使用者（消費者）はもちろん、研究・開発者からも却って分かりにくくなるとお聞きする。数式の使用はこのくらいにして、要は、皮膚（角層バリアー）に分配しやすい添加成分が皮膚に移行しやすいと考えていただければよいと思う。しかし、一般に脂溶性が高くなればこれを溶かす溶媒や基材がない。分配係数は基材と皮膚バリアーの溶けている物質の比であるので、基材中の有効物質の溶けている濃度 C_v も重要なファクターとなる。

5. 経皮吸収からみた化粧品の有用性評価の課題

機能性化粧品という言葉が汎用されるようになり、有効成分の経皮吸収の有用性が認識されつつある。有用性評価の課題の1つは経皮吸収というエビデンスを前面に打ち出す化粧品の開発にあらうかと思う。大手化粧品メーカーはその力を十分お持ちであると考えている。我々アカデミアにある研究者も、化粧品研究開発者は言うに及ばず広く使用者・消費者にもわかりよい説明法をあみだしていかなばと思っている。

読者のコメント、叱咤激励をお待ちする。

参考文献

- 1) 中村陽子, 日本香粧品学会誌, 30, 157-160, 2006.
- 2) T.J. Lin, フレスランスジャーナル, 2010-4, 2-3, 2010.
- 3) J.D. Bos, M.M. Meinardi, *Exp. Dermatol.*, 9, 165-169, 2000.
- 4) J. Crank, *The Mathematics of Diffusion*, 2nd ed., Clarendon Press, Oxford, 1975.
- 5) K. Sugibayashi, H. Todo, T. Oshizaka, Y. Owada, *Pharm. Res.*, 27, 134-142, 2009.

表 1 化粧品とその作用部位

作用部位	代表的な化粧品
皮膚表面	UVケア化粧品
角層	保湿化粧品
角層下の表皮	美白化粧品
真皮	真皮ジワ改善化粧品
毛嚢、脂腺	ニキビ対策化粧品 毛穴隠し化粧品
(アポクリン) 汗腺及びその周辺	デオドラント化粧品
毛髪	ダメージヘア対策化粧品
爪	マニキュア

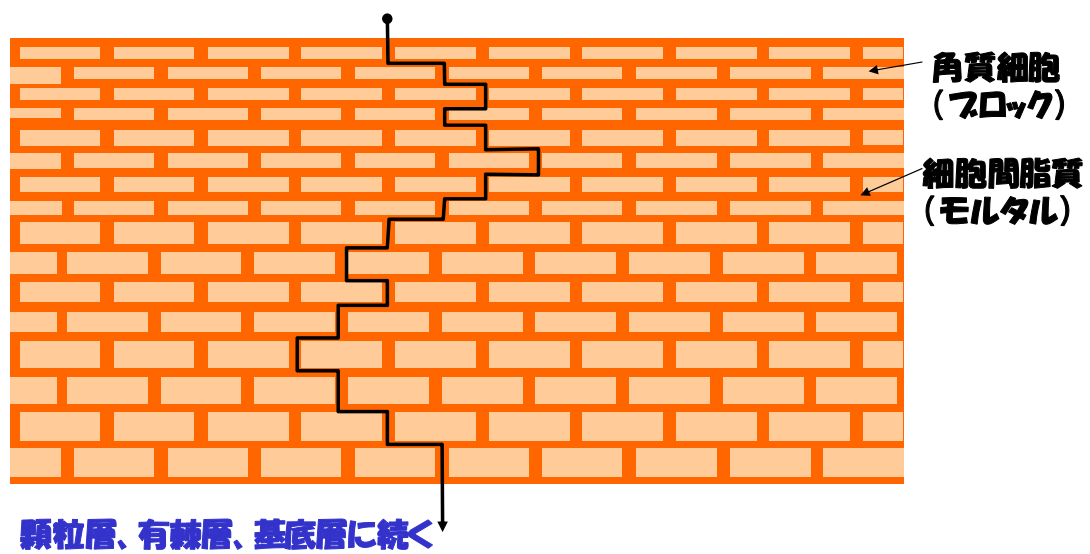


図1 角層の random brick model と化粧品有効成分の浸透経路